

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

105. Jahrg. Nr. 3

S. 743—1092

*Heinrich Wamhoff*

Heterocyclische  $\beta$ -Enamino-ester, VI<sup>1)</sup>

## Zur Synthese heterokondensierter Pteridine und des Pyrimido[4'.5' : 4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepin-Gerüsts

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 10. August 1971)

■  
Eine einstufige Synthese von heterokondensierten Pteridinen (3a—c) und des Pyrimido-[4'.5' : 4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepins (5) aus 1 und 4 und Lactimäthern wird beschrieben. 5-Amino-1-phenyl-4-äthoxycarbonyl-1*H*-1.2.3-triazol (6) erfährt unter diesen Bedingungen Dimroth-Umlagerung und wird in 1-Stellung methyliert. Die UV-, IR- und NMR-Spektren werden diskutiert.

Heterocyclic  $\beta$ -Enaminoesters, VI<sup>1)</sup>

### The Synthesis of Heterocondensed Pteridines and of the Pyrimido[4'.5' : 4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepine Structure

A simple one-step-synthesis of heterocondensed pteridines (3a—c) and of a pyrimido-[4'.5' : 4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepine (5) by reaction of 1 and 4 with lactimethers is described. 5-Amino-4-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1*H*-1.2.3-triazole (6) under these conditions undergoes Dimroth rearrangement and is then methylated in position 1. U.v., i.r. and n.m.r. data are discussed.

■  
Lactimäther sind wertvolle Ausgangsverbindungen zur Synthese kondensierter heterocyclischer Systeme<sup>2-4)</sup>. Mit heterocyclischen  $\beta$ -Enamino-estern vom Strukturtyp der Dihydrofurane und Pyrazole reagieren sie zu heterokondensierten Furo- und Pyrazolo-pyrimidinen<sup>5)</sup>. Diese Reaktion ist auch auf andere Vertreter dieses Verbindungstyps übertragbar.

<sup>1)</sup> V. Mittel.: *H. Wamhoff, H. W. Dürbeck und P. Sohár, Tetrahedron [London] 27, 5873 (1971).*

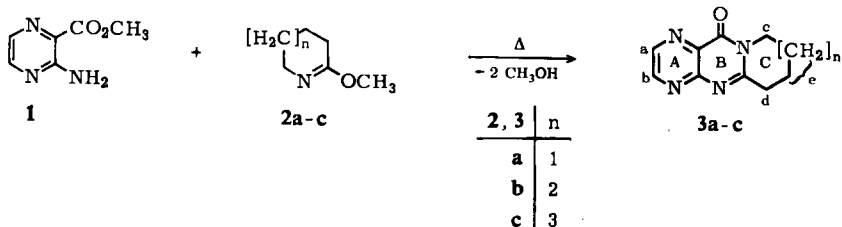
<sup>2)</sup> *S. Petersen und E. Tietze, Synthesen mit Lactimäthern, Medizin und Chemie, Bd. VII, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1963.*

<sup>3)</sup> *R. G. Glushkov und V. G. Granik, Advances heterocycl. Chem. 12, 185 (1970).*

<sup>4)</sup> *H. Wamhoff und F. Korte, Synthesis 1972, im Druck.*

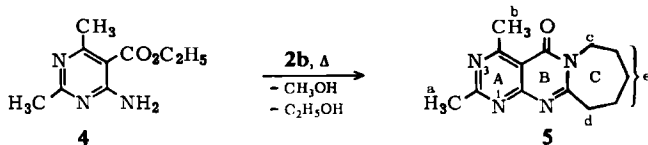
<sup>5)</sup> *H. Wamhoff, Chem. Ber. 102, 2739 (1969).*

Bei der Umsetzung des 2-Amino-3-methoxycarbonyl-pyrazins (1)<sup>6</sup> mit den Lactim-äthern **2a–c** erhält man die noch nicht bekannten Ringgerüste heterokondensierter Pteridinone **3a–c**:



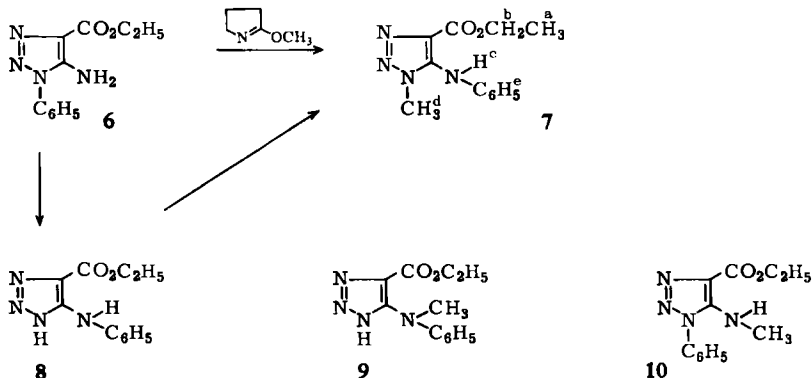
Der fünfgliedrige  $\gamma$ -Butyrolactimäther läßt sich — offenbar wegen der dabei entstehenden zu hohen Ringspannung — nicht zur Reaktion bringen.

Pteridinone ohne ankondensierten Ring C bilden sich auch bei der Umsetzung von 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-pyrazin mit Guanidin<sup>7,8</sup>. In gleicher Weise erhält man durch thermische Kondensation des 6-Amino-2.4-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-pyrimidins (**4**)<sup>9</sup> mit  $\epsilon$ -Caprolactimäther **2b** das neuartige Ringgerüst des 5-Oxo-2.4-dimethyl-5.7.8.9.10.11-hexahydro-pyrimido[4'.5':4.5]pyrimido[1.2-a]azepins (**5**):



Das im Ring C um ein Kohlenstoff ärmere und ungesättigte 5*H*-Pyrido[1.2-*a*]pyrimido[4.5-*d*]pyrimidin („Pyrichromin“) ist seit längerem bekannt<sup>10</sup>.

Bei Kondensationsversuchen mit 5-Amino-1-phenyl-4-äthoxycarbonyl-1*H*-1.2.3-triazol (**6**) reagieren die Lactimäther **2a–c** jedoch nur als Alkylierungsmittel. Man



<sup>6</sup>) R. C. Elligson, R. L. Henry und F. G. McDonald, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1712 (1945).

<sup>7</sup>) E. C. Taylor und K. Lenard, Liebigs Ann. Chem. **726**, 100 (1969).

<sup>8</sup>) E. C. Taylor in Chemistry and Biology of Pteridines (Proceedings of the 4th Int. Symposium on Pteridines, Toba 1969), S. 79, International Academic Printing Co. Ltd., Tokyo 1970.

<sup>9</sup>) R. Grewe, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, 89 (1936).

<sup>10</sup>) S. Morii, J. oriental. Med. **30**, 169 (1939), C. A. **34**, 432 (1940).

isoliert eine Verbindung der Summenformel  $C_{12}H_{14}N_4O_2$ , deren Schmelzpunkt mit einer von *Dutt*<sup>11)</sup> durch Methylierung von **6** erhaltenen, jedoch nicht aufgeklärten Struktur übereinstimmt. Von den drei denkbaren Methylierungsprodukten **7**, **9** und **10** scheidet das in 1-Stellung unsubstituierte Methylderivat **9** aus, da die in 1-Stellung unsubstituierten Verbindungen dieses Typs eine deutliche Acidität besitzen<sup>12)</sup>, die erhaltene Verbindung jedoch in 0.1 *n* NaOH unlöslich ist. Unter Berücksichtigung, daß die Einführung einer Methylgruppe in erster Näherung keine bemerkenswerte Verschiebung von UV-Maxima zur Folge hat<sup>13,14)</sup>, mag die Identität des Alkylierungsproduktes aus dem Vergleich der UV-Spektren mit den nicht-alkylierten Analoga **6** und dem 5-Anilino-4-äthoxycarbonyl-1*H*-1.2.3-triazol (**8**)<sup>12)</sup> erschlossen werden:

Tab. 1. UV-Daten der 1.2.3-Triazole **6**, **7** und **8** (in  $CH_3OH$ )

Verb.	$\lambda_{max}$ [nm]	(lg $\epsilon$ )
<b>6</b>	258, 224	(3.94, 4.13)
<b>7</b>	302, 256	(3.70, 4.20)
<b>8</b>	307, 263	(3.67, 4.24)

Aus dem UV-Vergleich ergibt sich, daß die Methylierung in Position 1 erfolgt ist (d. h. daß Verbindung **7** vorliegt), wobei **6** unter den Kondensationsbedingungen gleichzeitig eine Dimroth-Umlagerung<sup>12,15)</sup> durchlaufen haben muß.

Die Strukturen von **3a–c**, **5** und **7** sind im Einklang mit ihren spektralen Daten (s. Tab. 2).

Tab. 2. IR- und NMR-Daten der Verbindungen **3a–c**, **5** und **7** in  $CHCl_3$  bzw.  $CDCl_3$ ; TMS  $\tau = 10$  ( $J$  in Hz)

Verb.	$\nu_{C=O}$	Ringschw.	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>
<b>3a</b>	1694	1582	1.06	1.20	~5.84	~6.87	~8.0
		1554	(3)	(3)			
		1540					
<b>3b</b>	1687	1588	1.03	1.18	~5.6	~6.85	~8.1
		1560	(3)	(3)			
		1544					
<b>3c</b>	1685	1570	1.04	1.20	5.60	6.84	7.9–8.5
		1555	(3)	(3)			
		1537					
<b>5</b>	1680	1587	7.10	7.25	~5.65	~6.85	~8.1
		1565					
		1545					
<b>7</b>	1690	1600	8.57	5.56	~2.2	5.87	2.4–3.2
		1580	(7)	(7)			
		1520					

<sup>11)</sup> P. K. *Dutt*, J. chem. Soc. [London] **123**, 270 (1923).

<sup>12)</sup> O. *Dimroth*, Liebigs Ann. Chem. **364**, 183 (1908).

<sup>13)</sup> A. R. *Katritzky* und J. M. *Lagowsky*, Advances of Heterocyclic Chemistry, Bd. I, S. 330 ff., Academic Press, New York 1963.

<sup>14)</sup> H. *Wamhoff* in Methodicum Chemicum, Bd. I, Thieme Verlag, Stuttgart, im Druck.

<sup>15)</sup> D. J. *Brown* in B. S. *Thygarajan* (edit.), Mechanisms of Molecular Migrations, Vol. I, S. 209 ff., Interscience, New York 1968.

Tab. 3. Analytische Daten der Verbindungen 3a–c, 5 und 7

Verb.	Name	Ausb. %	Schmp.	$\lambda_{\text{max}}$ [nm] (lg $\epsilon$ )	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
						C	H N
<b>3a</b>	11-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b]pteridin	41	270–273° (Zers.)	319, 277, 238 (3.77, 3.73, 4.16)	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O (202.2)	Ber. 59.39 Gef. 59.28	4.98 27.71 5.10 27.70
<b>3b</b>	12-Oxo-6,7,8,9,10,12-hexahydro-azepino[2,1-b]pteridin	52	217–218°	315, 275, 238 (3.89, 3.94, 4.39)	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O (216.2)	Ber. 61.09 Gef. 60.89	5.59 25.91 5.62 25.79
<b>3c</b>	13-Oxo-6,7,8,9,10,11-hexahydro-13H-azocino[2,1-b]pteridin	37	228–230°	318, 277, 240 (3.71, 3.69, 4.10)	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O (230.3)	Ber. 62.59 Gef. 62.42	6.13 24.33 5.95 24.46
<b>5</b>	5-Oxo-2,4-dimethyl-5,7,8,9,10,11-hexahydro-pyrimido[4',5':4,5]-pyrimidol[1,2- $\alpha$ ]azepin	21	158–159°	286, 232 sh, 225 (4.01, 4.15, 4.41)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O (244.3)	Ber. 63.91 Gef. 63.70	6.60 22.94 6.45 22.83
<b>7</b>	5-Anilino-1-methyl-4-äthoxy-carbonyl-1H-1,2,3-triazol	46a) 75b)	96–97° Lit.1): 98–99°	s. Tab. 1	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (246.3)	Ber. 58.52 Gef. 58.41	5.73 22.75 5.49 22.73

a) mit  $\gamma$ -Butyrolactimäther.

b) mit 2b.

Man beobachtet bei **3a–c** eine Frequenzverschiebung der Carbonylabsorption in Abhängigkeit von der Ringgröße des ankondensierten Heteroringes C; das scheint die Annahme zu stützen, daß die Ankondensation des Pyrrolidinringes zu hochgespannten und daher nicht existenzfähigen Ringerüsten führt.

Bei den Pteridinen **3a–c** bilden die Protonen  $H^a$  und  $H^b$  des Pyrazinringes ein AB-System mit  $J_{a,b} = 3$  Hz. Die Resonanzsignale  $CH_2^c$ ,  $CH_2^d$  und  $CH_2^e$  der ankondensierten 6-, 7- und 8-gliedrigen Ringe sind durch die mit steigender Ringgröße zunehmende Inversion breit und nur mäßig aufgelöst.

Herrn Professor *Albert* (Canberra) bin ich für Diskussionen dankbar. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* sei für Sachbeihilfen, Herrn Professor *Korte* für die Förderung der Arbeit gedankt.

### Beschreibung der Versuche

*Allgemeines Verfahren zur Herstellung von 3a–c, 5 und 7 (s. Tab. 3):* 20 mMol **1**, **4** oder **6** werden mit dem 1.5fachen Äquivalent *Lactimäther* gemischt und zunächst 2 Stdn. bei 120° gehalten. Dann erhitzt man auf 180° und beläßt 24 Stdn. bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Feststoff aus Äthanol umkristallisiert.

[319/71]